

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO
NÍVEL DE MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CARIOLOGIA/DENTÍSTICA**

DEISE KWIATKOWSKI

**MODIFICAÇÕES DA MICROBIOTA BUCAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2018

DEISE KWIATKOWSKI

Linha de pesquisa

Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e estruturas anexas

**MODIFICAÇÕES DA MICROBIOTA BUCAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos obrigatórios para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica - Cariologia/Dentística

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lina Naomi Hashizume

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Kwiatkowski, Deise
MODIFICAÇÕES DA MICROBIOTA BUCAL DE PACIENTES
SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA /
Deise Kwiatkowski. -- 2018.
44 f.
Orientadora: Lina Naomi Hashizume.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2018.

1. Radioterapia. 2. Microbiota bucal. 3. Boca. I.
Naomi Hashizume, Lina, orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, Romilda e Renato, e ao meu namorado Christiano, que sempre acreditaram em mim, apoiaram-me, incentivaram-me, são as minhas bases e foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter colocado pessoas tão especiais no meu caminho e por ter permitido que eu chegasse até aqui.

Agradeço à minha orientadora, professora Lina, pela amizade, paciência, confiança, apoio e pelas numerosas oportunidades a mim proporcionadas durante o Mestrado. Certamente foi um período maravilhoso, com muito crescimento e aprendizados. És um grande exemplo e muito importante para mim.

Agradeço às componentes da banca: professora Juliana, professora Manoela e professora Sandra. Professora Juliana acreditou em mim e foi minha orientadora na minha primeira monitoria como acadêmica da UFRGS, abrindo portas, permitindo um maior contato com o meio acadêmico e contribuindo para o amor que sinto por ele. Professora Sandra foi minha orientadora de iniciação científica, apresentou-me a pesquisa e contribuiu em grande parte para o amor que sinto pela área científica. Professora Manoela, pessoa iluminada com a qual tive a oportunidade conviver, integrar um grupo de pesquisa e trabalhar durante o Mestrado. Vocês três são muito importantes para mim. Obrigada por todas as oportunidades, todos os aprendizados e por fazerem parte de mais este momento especial da minha vida.

Agradeço aos meus pais, Romilda e Renato, por serem a minha base, meus grandes incentivadores, minha fortaleza, meu porto seguro e sinônimo de amor incondicional.

Agradeço ao meu namorado Christiano por todo o amor, apoio, incentivo, por ser um dos meus grandes incentivadores e ser essencial para que eu chegasse até aqui.

Agradeço à família do meu namorado, por todo o carinho, apoio, por ter me acolhido de braços abertos e ser a minha família aqui em Porto Alegre.

Agradeço à Nati (Natália Mincato Klaus) pela amizade, parceria, convivência, apoio e auxílio na realização deste e de outros trabalhos.

Agradeço aos meus amigos da T2 (Elen, Guilherme, Maria Eduarda e Renan), minha turma querida. Muito mais do que colegas de Mestrado construímos uma linda amizade, compartilhamos alegrias, dividimos tristezas e preocupações. Obrigada por todos os momentos que juntos passamos e que tenhamos muitos mais a compartilhar.

Agradeço ao meu colega e amigo Guilherme, também orientado pela professora Lina, pela amizade e companheirismo na realização das atividades compartilhadas durante deste período.

Agradeço à Luisa Mercado, que além de ser a nossa super técnica do LABIM, é uma pessoa fantástica e uma amiga muito especial. Meu braço direito para a realização dos experimentos, sempre paciente e pronta a ajudar. Obrigada por todos os ensinamentos e momentos compartilhados.

Agradeço a todos os professores, pós-doutorandos, doutorandos, mestrandos e alunos de iniciação científica do LABIM por todo o apoio e incentivo. Juntos formamos a família LABIM, pela qual possuo imensos carinho e gratidão.

Agradeço a todos os meus amigos e familiares por fazerem parte da minha vida e terem sido fundamentais para eu chegar até aqui.

Agradeço a todos os alunos, pacientes e pessoas com as quais tive o prazer de conviver ao longo deste período.

*“Se quer ir rápido, vá sozinho.
Se quer ir longe, vá acompanhado.”*
Provérbio africano.

RESUMO

KWIATKOWSKI, Deise. **Modificações da microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia: uma revisão sistemática.** 2018. 44 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica – Cariologia/Dentística) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

A radioterapia na região de cabeça e pescoço acarreta uma série de complicações orais e a microbiota bucal pode apresentar um papel importante nessas complicações. Objetivo: avaliar as modificações que ocorrem na microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Metodologia: as bases de dados eletrônicas BBO Odontologia, Cochrane, Embase, IBECs, LILACS e PubMed/MEDLINE foram pesquisadas. Não houve restrição de idioma e nem de ano de publicação. Foram incluídos estudos publicados até novembro de 2018 que contemplassem os critérios de inclusão e exclusão. Resultados: a busca nas seis bases de dados eletrônicas resultou em 8711 publicações. Após a remoção das duplicatas, 6941 estudos foram selecionados para a leitura de título e resumo. Desses, 191 foram selecionados para leitura completa, resultando em 26 estudos incluídos na revisão sistemática. A radioterapia foi a única terapia antineoplásica utilizada em 22 estudos e foi combinada com quimioterapia em quatro estudos. Em 22 estudos os participantes eram adultos e em quatro estudos a idade dos participantes não foi informada. A maioria dos estudos verificou modificações temporais na microbiota bucal. De uma maneira geral houve aumento *C. albicans*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* durante e após a radioterapia. Conclusões: a radioterapia na região de cabeça e pescoço provoca danos às glândulas salivares gerando hipossalivação e modificações na microbiota bucal. Ocorrem variações temporais na abundância relativa das comunidades microbianas e aumento de alguns microrganismos durante e após o tratamento radioterápico em adultos.

Palavras-chave: Radioterapia. Microbiota. Boca

ABSTRACT

KWIATKOWSKI, Deise. **Modifications of the oral microbiota of patients submitted to radiotherapy: a systematic review.** 2018. 44 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica – Cariologia/Dentística) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

Radiotherapy in the head and neck region causes a series of oral complications and the oral microbiota may play an important role in these complications. Aim: to evaluate the modifications that occur in the oral microbiota of patients submitted to radiotherapy in the head and neck region. Methodology: the electronic databases BBO Dentistry, Cochrane, Embase, IBECs, LILACS and PubMed / MEDLINE were searched. There were no language restrictions or year of publication. We included studies published until November 2018 that included the inclusion and exclusion criteria. Results: the search in the six electronic databases resulted in 8711 publications. After the removal of duplicates, 6941 studies were selected for title and abstract reading. Of these, 191 were selected for complete reading, resulting in 26 studies included in the systematic review. Radiotherapy was the only antineoplastic therapy used in 22 studies and was combined with chemotherapy in four studies. In 22 studies the participants were adults and in four studies the age of participants was not reported. Most of the studies verified temporal changes in the oral microbiota. In general, there was an increase in *C. albicans*, *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* during and after radiotherapy. Conclusions: radiotherapy in the head and neck region causes damage to the salivary glands generating hyposalivation and modifications in the oral microbiota. Temporal variations occur in the relative abundance of microbial communities and increase of some microorganisms during and after radiotherapy in adults.

Keywords: Radiotherapy. Microbiota. Mouth

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D- RCT Radioterapia Conformacional Tridimensional

DNA ácido desoxirribonucleico

IMRT Radioterapia de Intensidade Modulada

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

MS Ministério da Saúde

RS Rio Grande do Sul

TBI Irradiação de Corpo Inteiro

TCPH Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas

UFC Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	10
1.1 CÂNCER	10
1.2 TIPOS DE TRATAMENTO	11
1.2.1 RADIOTERAPIA	11
1.2.1.1 Radioterapia convencional	12
1.2.1.2 Radioterapia conformacional tridimensional (3D- RCT)	12
1.2.1.3 Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)	12
1.2.1.4 Irradiação de corpo inteiro (TBI)	12
1.2.2 QUIMIOTERAPIA	12
1.2.3 CIRURGIA	13
1.2.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS.....	13
1.3 EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA	14
1.4 MICROBIOTA BUCAL	15
1.5 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DE MICRORGANISMOS	16
2 OBJETIVO.....	18
3 ARTIGO CIENTÍFICO	19
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1.1 CÂNCER

Câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que apresentam como similaridade o crescimento desordenado de células, as quais tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2012). O câncer de cabeça e pescoço é um termo usado para representar as neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores como cavidade oral, laringe, faringe e seios paranasais (CASATI et al., 2012).

Segundo o Global Cancer Observatory (2018), que apresenta dados sobre câncer de 185 países ou territórios do mundo, em 2018 foram estimados cerca de 18,1 milhões de casos de câncer na população mundial. Quando analisados os tipos de câncer da região de cabeça e pescoço observa-se que o número de novos casos de câncer no mundo estimado para 2018 foi aproximadamente 80 mil na hipofaringe, 178 mil na laringe, 355 mil na cavidade oral, 129 mil na nasofaringe, 93 na orofaringe, 53 mil nas glândulas salivares e 567 mil na tireoide.

O referido Observatório estima que em 2040 ocorram 11,3 milhões de novos casos de câncer na população mundial, sendo cerca de 45 mil na hipofaringe, 105 mil na laringe, 188 mil na cavidade oral, 50 mil na nasofaringe, 49 mil na orofaringe, 29 mil nas glândulas salivares e 197 mil na tireoide (GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2018).

O INCA (2017) estima aproximadamente 634 mil casos incidentes de câncer no Brasil no ano de 2018, sendo 125 mil na região Sul, 55 mil no Rio Grande do Sul (RS) e 7670 na capital Porto Alegre. São estimados 11 mil casos novos de câncer da cavidade oral (localização primária nos lábios, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe) em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição e de 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º mais frequente entre todos os tipos de câncer. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, na região Sul o câncer da cavidade oral ocupa a sexta posição em homens (15,40/100 mil) e a 15ª posição em mulheres (3,59/100 mil), sendo estimados 1100 casos no RS e 170 em Porto Alegre para o ano de 2018.

Em relação ao câncer de tireoide, são estimados 1,5 mil casos novos no sexo masculino e 8 mil para o sexo feminino, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a 13ª e quinta posições, respectivamente. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de tireoide ocupa a 13ª posição em homens (2,55/100 mil) e em mulheres (4,91/100 mil) na Região Sul, sendo estimados para o ano de 2018, 470 novos casos de câncer de tireoide no RS e 90 em Porto Alegre (INCA, 2017).

1.2 TIPOS DE TRATAMENTO

Há quatro modalidades terapêuticas principais de tratamento antineoplásico: radioterapia, quimioterapia, cirurgia e transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH). Essas formas de tratamento podem ser usadas individualmente ou em conjunto, dependendo da suscetibilidade dos tumores a cada uma e à melhor sequência de administração para obter cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida do paciente (INCA, 2012; CURRA, 2016; NIEDERWIESER et al., 2016). Entretanto, os efeitos colaterais da radioterapia e da quimioterapia são consideráveis e afetam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes a elas submetidos (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006).

1.2.1 RADIOTERAPIA

Nesta modalidade terapêutica de tratamento antineoplásico, a radiação ionizante é o agente terapêutico utilizado. A radiação promove a ionização no local onde incide e o torna eletricamente instável (JHAM; FREIRE, 2006). Direta ou indiretamente a radiação pode causar efeitos biológicos. No mecanismo de ação direta a molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) é clivada, interferindo no processo de duplicação. No mecanismo de ação indireta ocorre a hidrólise das moléculas de água pela radiação. Esse rompimento das moléculas de água leva à dissociação da água em H^+ e OH^- . O elemento OH^- reage com as bases de DNA e interfere no processo de duplicação (JHAM; FREIRE, 2006; DEL NERO et al., 2015).

1.2.1.1 Radioterapia convencional: a radioterapia convencional é baseada em um pequeno número de campos de irradiação fixos que apresentam intensidade uniforme e a forma é modelada à imagem do volume alvo (COSTA et al., 2009).

1.2.1.2 Radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT): é uma forma avançada de radioterapia externa em que o computador é utilizado para criar uma imagem tridimensional do tumor. Dessa forma, múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme podem ser conformados para o contorno da área alvo a ser tratada (células cancerosas e margem de segurança (VAN DEN STEEN; HULSTAERT; CAMBERLIN, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), 2008).

1.2.1.3 Radioterapia de intensidade modulada (IMRT): com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais da terapia, aumentar o controle tumoral local, proteger estruturas próximas, conformar a radiação ao local alvo e aumentar a sobrevida dos pacientes, no final dos anos 1990 foi desenvolvida esta outra modalidade de radioterapia externa baseada na aceleração linear. A IMRT é uma evolução da 3D-RCT e nela são utilizados múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades variadas, sendo possível obter gradientes da dose e a conformação da radiação para a área alvo. Dessa forma, é possível poupar áreas de tecido normal e concentrar a radiação no local de interesse (RITTER; HARARI, 2005; MS, 2008; COSTA et al., 2009).

1.2.1.4 Irradiação de corpo inteiro (TBI): é uma técnica de radioterapia utilizada no regime de condicionamento para pacientes que receberão transplante de medula óssea. Essa terapia visa a imunossupressão, ablação da medula e destruição de células neoplásicas com a finalidade de evitar a rejeição do doador (ALVA SÁNCHEZ, 2007; CUNHA, 2016).

1.2.2 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia objetiva a destruição das células neoplásicas e a preservação das células normais. Porém a maioria dos agentes utilizados na quimioterapia atua de forma não-específica. Assim sendo, tanto células malignas quanto células normais são lesadas, particularmente células que apresentam crescimento acelerado, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico (ALMEIDA et al., 2005; SCHEIN, 2016; KWON, 2016). A precocidade no diagnóstico

do tumor é muito importante para o êxito do tratamento quimioterápico e um índice terapêutico favorável em que a toxicidade seja confrontada com os benefícios são exigidos para o uso clínico desses fármacos (CHABNER; CALABRESI, 1995; ALMEIDA et al., 2005).

Há quimioterápicos que atuam em fases específicas do ciclo celular e outros que atuam de forma inespecífica. Em virtude disso, esses agentes quimioterápicos são classificados em fármacos ciclo celular específicos e fármacos ciclo celular não específicos. Os fármacos ciclo celular específicos agredem células em determinada fase do ciclo celular, geralmente de síntese ou mitose, e são efetivos em tratamentos em que há um grande número de células tumorais em processo de divisão ativa e rápida. Os fármacos ciclo celular não específicos agredem as células independente da fase em que se encontram (RIUL; AGUILLAR, 1999; CURRA, 2016).

1.2.3 CIRURGIA

A remoção cirúrgica é uma das opções de tratamento para doenças primárias, secundárias ou recorrentes na região de cabeça e pescoço (GALBIATTI et al., 2013). Ela pode ter finalidade curativa, quando há o diagnóstico precoce da neoplasia e é possível a sua remoção total, ou finalidade paliativa, quando a intenção é reduzir a quantidade de células tumorais ou controlar sintomas que interferem na qualidade de vida do paciente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018). Quando não são identificadas metástases a remoção do tumor através da cirurgia pode ser eficaz. Entretanto, objetivando aumentar a eficiência do tratamento e a qualidade de vida do paciente oncológico pode-se realizar a associação entre as diferentes formas de tratamento (CURRA, 2016; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018).

1.2.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS

Essa modalidade terapêutica é utilizada principalmente para desordens hematológicas e câncer linfóide. Também é utilizada para muitos distúrbios congênitos e adquiridos do sistema hematopoiético, para doenças quimio e imunes sensíveis e para a substituição de células ou componentes celulares deficientes

(COPELAN, 2006; GRATWOHL et al., 2013; GRATWOHL et al., 2015; NIEDERWIESER et al., 2016). Para a realização do TCPH é necessária a realização de um regime de condicionamento composto por quimioterapia e/ou radioterapia (COPELAN, 2006; CURRA, 2016).

1.3 EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

Apesar da importância e efetividade destas modalidades terapêuticas, sabe-se que seus efeitos adversos são consideráveis e afetam expressivamente a qualidade de vida dos pacientes a elas submetidos (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; SROUSSI et al., 2017). Segundo Arisawa et al. (2005) e Suresh (2010), a dose de radiação, a forma de administração, a localização e extensão da área a ser irradiada, a qualidade e o poder de penetração da radiação e fatores individuais do paciente são de sua importância para determinar a ocorrência de efeitos adversos relacionados à radioterapia.

O tratamento radioterápico objetiva a destruição das células neoplásicas. No entanto, também causa danos às células normais e provoca uma série de complicações que afetam a cavidade bucal durante e após o tratamento. As reações adversas agudas geralmente ocorrem entre 10 a 17 dias após o início da irradiação ou mesmo na primeira semana e incluem: mucosite, modificação do paladar, perda de olfato, disfagia, otite média ou externa, anorexia, infecção bacteriana, viral ou fúngica, hipossalivação e xerostomia (TOLJANIC; SAUNDERS, 1984; DAMM et al., 1988; EPSTEIN et al. 1999; SPOLIDORIO et al., 2001; FRYDRYCH et al., 2002; VIEIRA; LOPES, 2006; KREUGER et al., 2009; MAIA, 2010; HU et al., 2013 B; RAJ et al., 2017).

As reações tardias da radioterapia compreendem osteorradionecrose da mandíbula, ulceração da mucosa, trismo, fibrose, necrose da mucosa, cárie dentária, disfunção endócrina e edema de laringe (SPOLIDORIO et al., 2001; SOUSA, 2010). A quimioterapia vem sendo associada a uma série de efeitos adversos dentre os quais destacam-se: vômitos, diarreia, dermatites, mielossupressão, hepatotoxicidade, e mucosite bucal (CSORDAS, et al., 2014; LIU, et al., 2014; TULSYAN, et al., 2014; CURRA, 2016). O tipo de agente quimioterápico a ser utilizado no tratamento, a dose a ser administrada e o período de duração da terapia

apresentam relação direta com os efeitos adversos da quimioterapia (SCHEIN et al., 2006).

A mucosite oral provocada pela radioterapia e pela quimioterapia pode progredir de um eritema localizado para uma úlcera profunda, causando desconforto, dor, morbidade significativa e até a interrupção do tratamento do câncer (VASCONCELOS et al., 2016; MATHEWS; PATEL, 2018). Os efeitos adversos mencionados acarretam prejuízos físicos e sociais aos pacientes uma vez que prejudicam a sua alimentação, nutrição e comunicação (ARISAWA et al., 2005; SCHEIN et al., 2006).

1.4 MICROBIOTA BUCAL

Segundo Jorge (2007), ao nascimento o feto normalmente é asséptico. A aquisição da microbiota residente é um processo pelo qual o corpo humano passa desde o nascimento. As superfícies do organismo expostas ao ambiente tornam-se colonizadas, sendo as propriedades físicas e biológicas de cada sítio muito importantes para determinar quais microrganismos irão se estabelecer e predominar em cada local (FEJERSKOV; KIDD, 2011).

A hipossalivação provocada pelo tratamento radioterápico e/ou quimioterápico ocasiona modificações na composição da saliva e do pH salivar. Tais mudanças são seguidas por alterações na microbiota bucal (VOLPATO et al., 2007; HU, Y. J. et al., 2013 B). Segundo Dreizen et al. (1976), Carl (1997) e Spolidorio (2001), as alterações na saliva e no fluxo salivar ocasionados por tais tratamentos ocorrem porque eles causam alterações como atrofia ao tecido glandular, degeneração e fibrose dos tecidos. Entretanto, investiga-se se os danos aos tecidos glandulares são ocasionados pelo efeito direto da radiação sobre os ductos e células secretoras ou se são secundários à lesão das estruturas vasculares com consequente aumento da permeabilidade vascular, edema intersticial e infiltração de células inflamatórias (WHITMAYER, 1997; SPOLIDORIO et al., 2001).

A microbiota bucal pode exacerbar o dano à mucosa que ocorre em virtude do tratamento antineoplásico (STRINGER; LOGAN, 2015). De acordo com Rossie et al. (1987), a colonização por *Candida albicans* aumenta em indivíduos submetidos a tratamento radioterápico. Em seu estudo, observou-se que durante a terapia e o

período pós-irradiação, sete dos 15 pacientes que não apresentavam culturas positivas antes da radioterapia desenvolveram culturas positivas. Em um mês após a conclusão da radioterapia, o número médio de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) foi significativamente maior do que quando a radioterapia foi iniciada e correlacionou-se com a dose de irradiação e com a porcentagem da glândula parótida no portal de irradiação. Em concordância com o estudo desenvolvido por Rossie et al. (1987) e Spolidorio et al. (2001) também observaram aumento no número de UFC/mL de *Candida sp* e *Streptococcus* do grupo mutans em pacientes submetidos à radioterapia.

1.5 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DE MICRORGANISMOS

A identificação de bactérias da cavidade oral pelo método de cultura tem sido tradicionalmente utilizada. Entretanto, esse método apresenta limitação quanto ao limiar de detecção das espécies, o que significa que uma espécie pode estar presente na amostra em número insuficiente para aparecer em placas de cultura, ocasionando um “falso negativo”. Acredita-se que somente cerca de 50% dos microrganismos orais sejam cultiváveis (SIXOU; DE MEDEIROS-BATISTA; BONNAURE-MALLET, 1996; MUNSON et al., 2004; XU et al., 2004). Em virtude disso, métodos de biologia molecular independentes de cultura têm refinado e redefinido o conhecimento da diversidade microbiana (MUNSON et al., 2004; SIQUEIRA; FOUAD; RÔÇAS, 2012).

Tong, Gao e Dong (2003) avaliaram estreptococos mutans e não-mutans em pacientes após radioterapia de cabeça e pescoço utilizando técnica de cultura e o sequenciamento 16S rDNA para uma cepa de cada um dos cinco biótipos escolhidos. Verificaram que a frequência de isolamento de *Streptococcus sanguis* diminuiu após a radioterapia e a de lactobacilos aumentou significativamente.

Hu et al. (2013 B) avaliaram a microbiota bucal de oito pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço através de pirosequenciamento e observaram alterações na abundância relativa de espécies microbianas antes e após a radioterapia, sustentando a hipótese de que a exposição à irradiação ionizante tem potencial de perturbar a comunidade microbiana do ambiente oral. Também utilizando a técnica de pirosequenciamento, Hu et al. (2013 A), verificaram a

presença de 140 gêneros e flutuações temporais das comunidades microbianas nos sete momentos antes e durante a radioterapia.

A radioterapia na região de cabeça e pescoço ocasiona danos às glândulas salivares e aos tecidos dentários, ocasionando diversos efeitos adversos como hipossalivação, mucosite, cárie dentária e osteorradionecrose, dentre outros (SPOLIDORIO et al., 2001; TONG; GAO; DONG, 2003; SOUSA, 2010; Hu et al., 2013 B; SHRESTHA et al., 2014). A redução na quantidade de saliva e alterações na composição e pH salivar provocam mudanças na microbiota bucal, as quais apresentam um importante papel no desenvolvimento de efeitos adversos da terapia antineoplásica (VOLPATO et al., 2007; HU, Y. J. et al., 2013 B). Tais efeitos adversos apresentam impacto significativo no tratamento e na qualidade de vida dos pacientes submetidos à radioterapia (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; SROUSSI et al., 2017). Assim sendo, é de suma importância identificar os efeitos da radioterapia na região de cabeça e pescoço na microbiota bucal.

2 OBJETIVO

Avaliar as modificações que ocorrem na microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Esta dissertação será apresentada na forma de um artigo científico.

MODIFICAÇÕES DA MICROBIOTA BUCAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo

A radioterapia na região de cabeça e pescoço acarreta uma série de complicações orais e a microbiota bucal pode apresentar um papel importante nessas complicações. Objetivo: avaliar as modificações que ocorrem na microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

Metodologia: as bases de dados eletrônicas BBO Odontologia, Cochrane, Embase, IBECs, LILACS e PubMed/MEDLINE foram pesquisadas. Não houve restrição de idioma e nem de ano de publicação. Foram incluídos estudos publicados até novembro de 2018 que contemplassem os critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: a busca nas seis bases de dados eletrônicas resultou em 8711 publicações. Após a remoção das duplicatas, 6941 estudos foram selecionados para a leitura de título e resumo. Desses, 191 foram selecionados para leitura completa, resultando em 26 estudos incluídos na revisão sistemática. A radioterapia foi a única terapia antineoplásica utilizada em 22 estudos e foi combinada com quimioterapia em quatro estudos. Em 22 estudos os participantes eram adultos e em quatro estudos a idade dos participantes não foi informada. A maioria dos estudos verificou modificações temporais na microbiota bucal. De uma maneira geral houve aumento de *C. albicans*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* durante e após a radioterapia.

Conclusões: a radioterapia na região de cabeça e pescoço provoca danos às glândulas salivares gerando hipossalivação e modificações na microbiota bucal. Ocorrem variações temporais na abundância relativa das comunidades microbianas e aumento de alguns microrganismos durante e após o tratamento radioterápico em adultos.

Palavras-chave: Radioterapia. Microbiota. Boca

Abstract

Radiotherapy in the head and neck region causes a series of oral complications and the oral microbiota may play an important role in these complications.

Aim: to evaluate the modifications that occur in the oral microbiota of patients submitted to radiotherapy in the head and neck region.

Methodology: the electronic databases BBO Dentistry, Cochrane, Embase, IBECs, LILACS and PubMed / MEDLINE were searched. There were no language restrictions or year of publication. We included studies published until November 2018 that included the inclusion and exclusion criteria.

Results: the search in the six electronic databases resulted in 8711 publications. After the removal of duplicates, 6941 studies were selected for title and abstract reading. Of these, 191 were selected for complete reading, resulting in 26 studies included in the systematic review. Radiotherapy was the only antineoplastic therapy used in 22 studies and was combined with chemotherapy in four studies. In 22 studies the participants were adults and in four studies the age of participants was not reported. Most of the studies verified temporal changes in the oral microbiota. In general, there was an increase in *C. albicans*, *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* during and after radiotherapy.

Conclusions: radiotherapy in the head and neck region causes damage to the salivary glands generating hyposalivation and modifications in the oral microbiota. Temporal variations occur in the relative abundance of microbial communities and increase of some microorganisms during and after radiotherapy in adults.

Keywords: Radiotherapy. Microbiota. Mouth

Introdução

A radioterapia (RT), a quimioterapia (QT), a cirurgia e o transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) são modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer. Essas terapias podem ser utilizadas isoladas ou combinadas, sendo o TCPH a terapia mais utilizada para desordens hematológicas e câncer linfóide e necessita de regime de condicionamento com RT e/ou QT ¹⁻⁶.

A RT apresenta efeitos adversos que repercutem clinicamente e afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes a ela submetidos ^{7, 8}. Tais efeitos dependem da dose de radiação, da forma de administração, da localização e extensão da área a ser irradiada, da qualidade e do poder de penetração da radiação e de fatores individuais do paciente ^{9,10}.

As reações adversas agudas da RT incluem mucosite, modificação do paladar, perda de olfato, disfagia, otite média ou externa, anorexia, infecção bacteriana, viral ou fúngica, hipossalivação e xerostomia ¹¹⁻²⁰. As reações adversas tardias compreendem osteorradionecrose da mandíbula, ulceração da mucosa, trismo, fibrose, necrose da mucosa, cárie dentária, disfunção endócrina e edema de laringe^{17,21}.

A hipossalivação provocada pelo tratamento radioterápico ocasiona modificações na composição da saliva e do pH salivar. Tais mudanças são seguidas por alterações na microbiota bucal (MB), as quais podem exacerbar o dano à mucosa em virtude da RT ^{12,22,23}. Inúmeros estudos apresentam informações sobre as alterações da MB decorrentes da RT ^{12,17,24-26}.

Assim sendo, o objetivo desta revisão sistemática da literatura foi avaliar as modificações que ocorrem na MB de pacientes submetidos à RT na região de cabeça e pescoço.

Metodologia

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada para identificar estudos que apresentassem as mudanças na MB decorrentes da RT na região de cabeça e pescoço. Os critérios de inclusão dos estudos foram: coorte ou ensaio clínico randomizado longitudinal, realizado em humanos e descrever as modificações da MB dos pacientes submetidos à RT na região de cabeça e pescoço. Foram excluídos estudos sem baseline (coleta antes de receber dose de radiação), sem análise estatística, revisões de literatura, protocolos, relatos/série de casos clínicos,

teses, dissertações, estudos não localizados e estudos em que os participantes realizassem tratamentos antineoplásicos concomitantes sem a separação adequada dos resultados para a análise.

Para a localização dos estudos foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas: Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO Odontologia), Cochrane, Embase, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed/MEDLINE. Não houve restrição de idioma e nem de ano de publicação. Foram incluídos estudos publicados até novembro de 2018. Palavras-chave indexadas no MeSH e termos livres foram usados na busca. A estratégia de busca é apresentada no APÊNDICE A.

A revisão dos estudos foi realizada por dois revisores independentes (DK e NMK). Quando havia dúvida ou não existia consenso entre os dois revisores, um terceiro revisor (LNH) era consultado. Os métodos utilizados para selecionar os estudos foram: integração dos resultados pesquisados no software de referência bibliográfica Mendeley Desktop para a exclusão de duplicatas, leitura de títulos e resumos para excluir artigos não referentes ao tema, leitura completa e avaliação dos artigos selecionados e coleta de dados.

Resultados

A busca nas seis bases de dados eletrônicas resultou em 8711 publicações, resultando em 6941 estudos depois da remoção das duplicatas. Destes, 191 foram selecionados para leitura completa. Após a leitura do texto na íntegra, 26 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática da literatura por contemplarem os critérios de inclusão e exclusão. O processo de busca, avaliação, inclusão e exclusão de artigos são apresentados na Figura 1, utilizando um fluxograma. As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Na presente revisão sistemática foram incluídos estudos realizados entre os anos 1975 e 2018. Dos 26 estudos incluídos, cinco foram realizados na Índia ^{11,27,29,39,43}, quatro no Brasil ^{33,37,38,47}, quatro na China ^{12,25,26,44}, três nos Estados Unidos ^{24,31,34}, dois no Reino Unido ^{28,30}, dois na Alemanha ^{35,41}, um no Egito ³², um na Espanha ³⁶, um no Irã ⁴⁰, um na Malásia ⁴⁶, um na Polônia ⁴² e um no Canadá ⁴⁵. Vinte e dois estudos avaliaram pacientes adultos submetidos à RT na região de

cabeça e pescoço ^{11,12,25,26,28-33,36-47} e quatro estudos não relataram a idade dos participantes ^{24,27,34,35}.

Dose de radiação

Dos 26 estudos incluídos, em 22 ^{12,24-31,33-37,39-42,44-47} estudos foi realizada apenas RT como terapia antineoplásica. Em 19 desses estudos ^{12,24-27,29-31,33-37,40,41,44-47} a dose de radiação variou de 50-80Gy. Neles observou-se variações temporais da microbiota bucal. Na maioria houve aumento de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus sp.* e espécies de *Candida*, principalmente *C. albicans*, durante e após a RT. Também houve redução de *Streptococcus sanguis*, *Neisseria sp*, *Fusobacterium sp* e *Bacteroides sp* ^{31,34}. Um dos estudos não observou mudança nos patógenos periodontais durante o acompanhamento ⁴¹. Outro estudo, apesar de ter verificado aumento e diminuição dos microrganismos já citados, mostra que a concentração bacteriana total e as contagens de várias das populações microbianas componentes permaneceram relativamente inalteradas ³¹. No estudo de Epstein et al., nenhuma mudança na flora oral cariogênica foi observada durante e após a RT, embora a colonização por *C. albicans* tenha aumentado ⁴⁵.

Três estudos mostraram redução de *Streptococcus mutans* durante e após a RT ^{25,30,33}. Porém, em um destes estudos a redução de *Streptococcus mutans* ocorreu no grupo que utilizou clorexidina ³³. Lanzós et al. observaram redução dos microrganismos avaliados, como *Candida* por exemplo ³⁶. Aumento de *Streptococcus sobrinus* foi observado após a RT em comparação com o período antes da RT por Kappor et al. ²⁷. Nos três estudos em que só a RT foi utilizada, porém não foi informada a dose de radiação recebida pelos pacientes, houve aumento da colonização por *Candida* durante e após a RT e *C. albicans* foi a espécie mais prevalente ^{28,39,42}. Além disso, Arrifin et al. verificaram aumento de lactobacilos, *Streptococcus mutans* e Bifidobacteriaceae, embora esse aumento não tenha sido estatisticamente significativo ²⁸.

Em quatro estudos a RT foi realizada juntamente com a QT ^{11,32,38,43}. Três destes estudos apresentaram dose de radiação entre 60-66Gy ^{11,32,38} e um estudo não informou a dose de radiação ⁴³. A colonização por *Candida*, principalmente *C. albicans*, aumentou durante e após a RT ^{11,32,43}. Da mesma forma, a colonização por bactérias patogênicas aeróbicas, como *Staphylococcus aureus* ³², e Herpes vírus também aumentou após a RT ³⁸.

Metodologia dos estudos

Técnicas moleculares foram utilizadas para a identificação da MB em nove estudos^{12,25-27,33,37,38,41,44}. Esses estudos mostraram aumento de *Streptococcus mutans*^{33,41,44}, *Lactobacillus*^{25,44}, *Candida*³⁷, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*²⁵, Herpes vírus³⁸ e *Streptococcus sobrinus*²⁷ após a RT. Dois estudos utilizaram pirosequenciamento e neles foram encontrados 140 gêneros bacterianos, sendo 50% de todas as sequências compostas por cinco principais gêneros: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga* e *Derxia*. Existiram variações temporais em abundância relativa nas comunidades microbianas durante o curso do tratamento radioterápico e correlação negativa entre o número de unidades taxonômicas operacionais (OTUs) e a dose de radiação^{12,26}.

Em 17 estudos apenas a técnica de cultivo foi utilizada para a identificação dos microrganismos^{11,24,28-32,34-36,39,40,42,43,45-47}. As espécies de *Candida* foram as espécies mais pesquisadas por esta técnica. Houve aumento na colonização por *Candida* durante e/ou após a RT e *C. albicans* foi a espécie mais encontrada na maioria dos estudos^{11,24,27,31,32,34,35,39,40,42,43,45}. Verificou-se relação positiva entre o aumento da colonização por *Candida* e a dose de radiação e porção da glândula irradiada²⁴ e diversificação das espécies durante e no final do tratamento, com predominância de *C. albicans* e *C. tropicalis*⁴⁷. Houve aumento de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus*^{31,34} e um estudo relatou redução de *Streptococcus mutans* e aumento de *Lactobacillus*³⁰. Técnicas de cultivo e técnicas moleculares foram associadas em cinco estudos^{25,33,37,41,44}.

Amostra utilizada

Os estudos utilizaram amostras de diferentes sítios da cavidade bucal, garganta e orofaringe, como: saliva, enxague oral, garganta, placa supragengival, placa subgengival, dorso da língua, mucosa bucal, bolsa periodontal, orofaringe e fluido do sulco gengival. As amostras de saliva^{27,28,30,31,33,34,37,41,45,47} e enxague oral^{24,25,29,35,38,39,42} foram as mais utilizadas. Nos estudos que utilizaram amostras de saliva houve aumento principalmente de espécies de *Candida*^{28,31,34,37,47}, *Streptococcus mutans*^{31,33,34,41} e *Lactobacillus*^{31,34,41} durante e após RT e aumento de *Streptococcus sobrinus* após a RT²⁷. Também verificou-se diminuição de *Streptococcus sanguis*, espécies de *Neisseria* e *Fusobacterium*^{31,34}. Em contrapartida, não foi observada modificação na microbiota bucal cariogênica no

estudo de Epstein et al. ⁴⁵ e ocorreu diminuição de *Streptococcus mutans* nos pacientes que utilizaram clorexidina ^{30,33} em relação ao baseline. Nos estudos que utilizaram amostras de enxague oral houve aumento na colonização por Herpes vírus após a RT ³⁸ e, na maioria, aumento da colonização por *Candida* durante e/ou após a RT ^{24,29,35,39,42}. Também ocorreu aumento de *Lactobacillus* e *Streptococcus mitis* e redução de *Streptococcus sanguis* após a RT ²⁵.

Discussão

A RT utilizada no tratamento do câncer na região de cabeça e pescoço afeta as glândulas salivares e os tecidos dentários, levando a uma série de implicações clínicas como hipossalivação, mucosite, cárie de radiação e osteoradionecrose, dentre outros ^{12,17,21,25,27}. O dano aos tecidos dentários está relacionado com os efeitos indiretos da RT, uma vez que ela leva à hipossalivação devido aos danos às glândulas salivares, e aos efeitos diretos da RT nesses tecidos ^{48,49}. A hipossalivação provoca alterações no pH e na composição da saliva, que são seguidas por modificações na MB e estas podem exacerbar o dano à mucosa devido à RT ^{12,22,23}. Os efeitos adversos decorrentes do tratamento radioterápico implicam expressivamente na qualidade de vida dos pacientes a ele submetidos ^{7,8}.

Nesta revisão sistemática da literatura foram incluídos 26 estudos de diferentes países e foram observadas modificações temporais na MB de pacientes adultos submetidos à RT na região de cabeça e pescoço. Além disso, na maioria dos estudos houve aumento dos microrganismos *Candida*, principalmente *C. albicans*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* durante e após o tratamento radioterápico. Tais microrganismos apresentam íntima relação com doenças orais, como cárie dentária e candidíase, sendo os *Streptococcus mutans* mais relacionados com a etiologia ^{50,51,52} e os *Lactobacillus* relacionados com a progressão de lesões de cárie ^{52,53,54}. Espécies de *Candida* fazem parte da MB normal em humanos, porém modificações nas condições fisiológicas e patológicas, como a RT, podem levar tais espécies a tornarem-se patogênicas. Dentre as espécies de *Candida*, *C. albicans* é a principal espécie que causa candidíase orofaríngea ⁵⁵.

A MB de pacientes oncológicos é mais complexa e apresenta maiores modificações quantitativas ao longo do tratamento quando comparados com indivíduos saudáveis, independentemente do período ⁵⁶. Dessa forma, a coleta de

amostra dos pacientes antes de iniciarem o tratamento radioterápico é de suma importância pois aumenta a qualidade dos dados dos estudos. Nesta revisão todos os estudos incluídos apresentaram coleta de amostras antes do início da RT e acompanhamento longitudinal dos pacientes.

O método de cultura tem sido tradicionalmente utilizado para identificar bactérias da cavidade oral. No entanto, esse método apresenta limitação quanto ao limiar de detecção de espécies e se acredita que apenas 50% de todas as bactérias orais sejam cultiváveis ⁵⁷⁻⁵⁹. Em virtude disso, métodos de biologia molecular independentes de cultura têm refinado e redefinido o conhecimento da diversidade microbiana ^{57, 60}. Na presente revisão, nove estudos utilizaram técnicas de biologia molecular, permitindo conhecimento aprofundado sobre a MB dos pacientes analisados ^{12,25-27,33,37,38,41,44}. Foram observadas modificações temporais na MB e identificados 140 gêneros bacterianos através de pirosequenciamento ^{12,26}.

Em alguns dos estudos incluídos observou-se aumento na colonização por *Streptococcus mutans* durante e após a RT. Entretanto, em três estudos ocorreu redução desse microrganismo ^{25,30,33}. Nos estudos de Joyston-Bechal et al. ³⁰ e Meca et al. ³³ esta redução foi verificada no grupo de pacientes que estava utilizando clorexidina. A clorexidina ataca a membrana celular bacteriana e pode ser considerada o agente químico padrão ouro para o controle de placa e gengivite ^{61,62}, o que pode ter contribuído para a redução de *Streptococcus mutans* relatadas nesses estudos.

No estudo de Tong et al. que avaliou a presença de *Streptococcus mutans* e não-mutans em pacientes que realizaram RT na região de cabeça e pescoço antes e após a RT, *Streptococcus mutans* não foram isolados após a RT. Os pacientes não receberam antibiótico antes do estudo e o uso não é informado durante a RT ²⁵. Meng et al. observaram aumento de *Streptococcus mutans* após a RT e que a maioria dos genótipos é persistente após o tratamento radioterápico. No entanto, alguns genótipos que não se adaptam à alteração do ambiente bucal tornam-se indetectáveis⁴⁴. Tal fato é uma alternativa que talvez explique o fato de *Streptococcus mutans* não ter sido detectado no estudo de Tong et al. após a RT.

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos e possuem capacidade de inibir o crescimento ou causar a morte bacteriana ⁶³. Assim sendo, o feito dos antibióticos e antimicrobianos deve ser avaliado com cautela pois diversos estudos não informaram se os participantes utilizaram antibióticos e/ou antimicrobianos antes

e/ou durante o período do estudo, o que pode representar um viés para os resultados dos estudos que utilizaram ou não relataram o uso de tais produtos. Outra limitação da revisão é o fato de 43 estudos terem sido excluídos devido à realização de mais de uma terapia antineoplásica concomitante pelos pacientes sem a adequada análise e descrição nos resultados.

Conclusão

A radioterapia na região de cabeça e pescoço provoca danos às glândulas salivares ocasionando hipossalivação e alterando a microbiota bucal. Ao longo do tratamento radioterápico ocorrem variações temporais na abundância relativa das comunidades microbianas e correlação negativa entre o número de unidades taxonômicas operacionais e a dose de radiação. Há aumento dos microrganismos *C. albicans*, *Lactobacillus* e *Streptococcus mutans* durante e após a radioterapia na população adulta.

Referências

1. Curra M. Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia; 2016.
2. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(6):778-785.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012.
4. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L et al. One million haemopoietic stem- cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematology* 2015; 2(3): 91-100.
5. Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf MD, Bouzas LF, Koderer MHY et al.. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Hematologica* 2013 Mar; 98(8): 1282-1290.
6. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354(17): 1813–1826.
7. Sawada NO, Dias AM, Zago. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(4): 323–329.
8. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis,

- infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine* 2017; 6(12):2918–2931.
9. Arisawa EAL, Silva CS, Cardoso C, Lemos N, Pinto M. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia. *Revista Biociência* 2005 Jan/Jun; 11(1-2): 55-61.
 10. Suresh AVS, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2010; 6(4): 448-451.
 11. Raj S, Sharma D, Mate P, Capoor MR, Bhowmik KT. A study of changes in the oral fungal flora of patients on radiotherapy for head and neck malignancies and their correlation with funguria and fungemia. *Indian Journal of Cancer* 2017 Jan/Mar; 54(1): 39-42.
 12. Hu YJ, Shao ZY, Wang Q, Jiang YT, Ma R, Tang ZS, Liu Z, Liang JP, Huang ZW. Exploring the Dynamic Core Microbiome of Plaque Microbiota during Head-and-Neck Radiotherapy Using Pyrosequencing. *PLoS ONE*. 2013; 8(2): 1–7.
 13. Maia WO. Mucosite e complicações orais em pacientes sob tratamento quimioterápico e radioterápico [Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Periodontia)]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia; 2010.
 14. Kreuger MRO, Savold LW, Hoffmann S, Diegoli NM. Complicações orais em pacientes em tratamento quimioterápico na UNACON, no município de Itajaí/SC. *Rev. Faculdade. Odontol. Lins*. 2009; 21(1): 39–47.
 15. Vieira ACF, Lopes FF. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *Rev. Ciênc. Méd. Biol*. 2006; 5(3): 268–274.
 16. Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Australian Dental Journal* 2002; 47(3): 249-253.
 17. Spolidorio DMP, Spolidorio LC, Barbeiro RH, Höfling JF, Bernardo WLC, Pavan S. Quantitative evaluation of *Streptococcus mutans* and *Candida* sp and salivary factors in the oral cavity of patients submitted to radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras*. 2001 Out/Dec; 15(4): 354-8.
 18. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene1 toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncology* 1999; 35: 132-137.
 19. Damm DD, Neville BW, Geissler RH Jr, White DK, Drummond JF, Ferretti GA. Dentinal candidiasis in cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Jan; 65(1): 56-60.
 20. Toljanic JA, Saunders VW. Radiation therapy and management of the irradiated patient. *J Prosthet Dent*. 1984; 52: 852-858.
 21. Sousa FRN. Influência da radioterapia para tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço sobre a ocorrência de microrganismos bucais [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba; 2010.
 22. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2007; 73(4): 562–568.
 23. Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *J. Oral Pathol. Med*. 2015; 44(2): 81–87.
 24. Rossie KM, Taylor J, Beck FM, Hodgson SE, Blozis GG. Influence of radiation therapy on oral *Candida albicans* colonization: A quantitative assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64(6): 698-701.

25. Tong HC, Gao XJ, Dong XZ. Non-Mutans Streptococci in Patients Receiving Radiotherapy in the Head and Neck Area. *Caries Res.* 2003; 37: 261–266.
26. Hu YJ, Wang Q, Jiang YT, Xia WW, Tang ZS, Liu Z, Liang JP et al. Characterization of oral bacterial diversity of irradiated patients by high-throughput sequencing. *Int J Oral Sci.* 2013; 5: 21-25.
27. Kapoor S, Daveshwar SR, Sheth K, Daveshwar MR, Batra R, Agrawal V. Effect of Radiotherapy on Cariogenic Organism *Streptococcus sobrinus* in Saliva in Head and Neck Cancer: A Clinical Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice* Aug 2018;19(8):929-932.
28. Arrifin A, Heidari E, Burke M, Fenlon MR, Banerjee A. The Effect of Radiotherapy for Treatment of Head and Neck Cancer on Oral Flora and Saliva. *Oral Health Prev Dent.* 2018; 16:425-429.
29. Shrestha M, Boaz K, Srikant N, Shakya A. An Assessment of Candidal Colonization and Species Differentiation in Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiation. *J Nepal Health Res Counc.* 2014 Sep/Dec; 12(28):156-61.
30. Joyston-Bechal S, Hayes K, Davenport ES, Hardie JM. Caries Incidence, Mutans Streptococci and Lactobacilli in Irradiated Patients during a 12-Month Preventive Programme Using Chlorhexidine and Fluoride. *Caries Res.* 1992; 26:384-390.
31. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res.* 1975 July-Aug; 54(4): 740-50.
32. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *The Journal of Laryngology & Otology* 2009 Feb; 123(2): 223 – 228.
33. Meca LB, Souza FRN de, Tanimoto HM, Castro AL, Gaetti-Jardim Júnior E. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci.* 2009; 17: 5-12.
34. Brown LR, Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Handler S, Riggan LJ et al. Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res.* 1978 Sep/Oct; 57(9-10): 882-893.
35. Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long-term oral *Candida* colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Support Care Cancer* 2003; 11:717–721.
36. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E et al. Microbiological effects of an antiseptic mouthrinse in irradiated cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Nov;16 (7):e1036-42.
37. Gaetti-Jardim Júnior E, Ciesielski FIN, Sousa FRN de, Nwaokorie F, Schweitzer CM, Avila-Campos MJ. Occurrence of yeasts, pseudomonads and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. *Brazilian Journal of Microbiology* 2011; 42: 1047-1055.
38. Palmieri M, Ornaghi M, Martins VAO, Correa L, Brandao TB, Ribeiro ACP et al. Oral shedding of human herpes viruses in patients undergoing radiotherapy/chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma is not affected by xerostomia. *Journal of Oral Microbiology* 2018; 10:1, 1476643.
39. Suryawanshi H, Ganvir SM, Hazarey VK, Wanjare VS. Oropharyngeal candidosis relative frequency in radiotherapy patient for head and neck cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 2012 Jan/Apr; 16(1): 31-7.
40. Azizi A, Rezaei M. Prevalence of *Candida* Species in the Oral Cavity of Patients Undergoing Head and Neck Radiotherapy. *JODDD.* 2009; 3(3): 78-81.
41. Al-Nawas B, Grötz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 291–296

42. Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Annals of Parasitology* 2014; 60(3) 207–213.
43. Singh GK, Capoor MR, Nair D, Bhowmik KT. Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2017; 29: 33–37.
44. Meng L, Liu J, Peng B, Fan M, Nie M, Chen Z et al. The Persistence of *Streptococcus mutans* in Nasopharyngeal Carcinoma Patients after Radiotherapy. *Caries Res.* 2005; 39:484–489.
45. Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1998 Sep; 86(3): 286-92.
46. Muthu K, Raman R, Gopalakrishnan G. Oropharyngeal Flora Changes in Patients with Head and Neck Malignancy Post Radiotherapy. *Med J Malaysia* 2004 Dec; 59(5): 585-90.
47. Bonan PRF, Pires FR, Lopes MA; Di Hipólito Júnior O. *Candida* colonization and species in patients submitted to head and neck radiotherapy. *J Bras Patol Med Lab.* 2007 Dec; 43(6): 407-412.
48. Walker MP, Wichman B, Cheng A, Coster J, Williams KB. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. *Pract Radiat Oncol.* 2011; 1(3): 142–148.
49. Marx RE, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* Chicago: Quintessence Co, Inc; 2002. Radiation Caries; p. 380–381.
50. Thylstrup A, Fejerskov O. Ecologia oral e a cárie dentária. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia clínica.* São Paulo: Liv. Santos; 2011. p. 45-69.
51. Carletto Körber FP, Cornejo LS, Giménez MG. Early acquisition of *Streptococcus mutans* for children. *Acta Odontol Latinoam.* 2005; 18(2):69-74.
52. Jorge AOC. *Microbiologia bucal.* 3. ed. São Paulo: Liv. Santos; 2007.
53. Areias CM. Efeito da composição da saliva na prevalência da cárie dentária em crianças com trissomia 21 [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Medicina Dentária; 2011.
54. Maltz M, Parolo CCF, Jardim JJ. *Cariologia Clínica.* In: Toledo OA. *Odontopediatria: fundamentos para a prática clínica.* Rio de Janeiro: Medbook; 2012. p. 115-164.
55. Jahanshiri Z, Manifar S, Moosa H, Asghari-Paskiabi F, Mahmoodzadeh H, Shams-Ghahfarokhi M et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization. *Journal de Mycologie Médicale* 2018; 28(2): 361-483.
56. Sixou JL, Medeiros-Batista O de, Gandemer V, Bonnaure-Mallet M. The effect of chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. *Oral Oncology* 1998; 34: 476-483.
57. Munson MA, Banerjee A, Watson TF, Wade WG. Molecular Analysis of the Microflora Associated with Dental Caries. *J. Clin. Microbiol.* 2004 Jul; 42(7): 3023-3029.
58. Sixou JL, Medeiros-Batista O de, Bonnaure-Mallet M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 1996; 32(5): 306–310

59. Xu Y, Teng F, Huang S, Lin Z, Yuan X, Zeng X, Yang F. Changes of saliva microbiota in nasopharyngeal carcinoma patients under chemoradiation therapy. *Arch Oral Biol.* 2004; 59:175–186.
60. Siqueira JF, Fouad AF, Rôças IN. Pyrosequencing as a tool for better understanding of human microbiomes. *J. Oral Microbiol.* 2012; 2012(4): 1–15.
61. Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol.* 2000. 1997;15:52-4.
62. Cortelli JR, Thénoux RELS. The effect of mouthrinses against oral microorganisms. *Braz Oral Res.* 2007;21(Spec Iss 1):23-8.
63. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova* 2010; 33(3): 667-679.

Figura 1 – Fluxograma da investigação e seleção dos estudos.

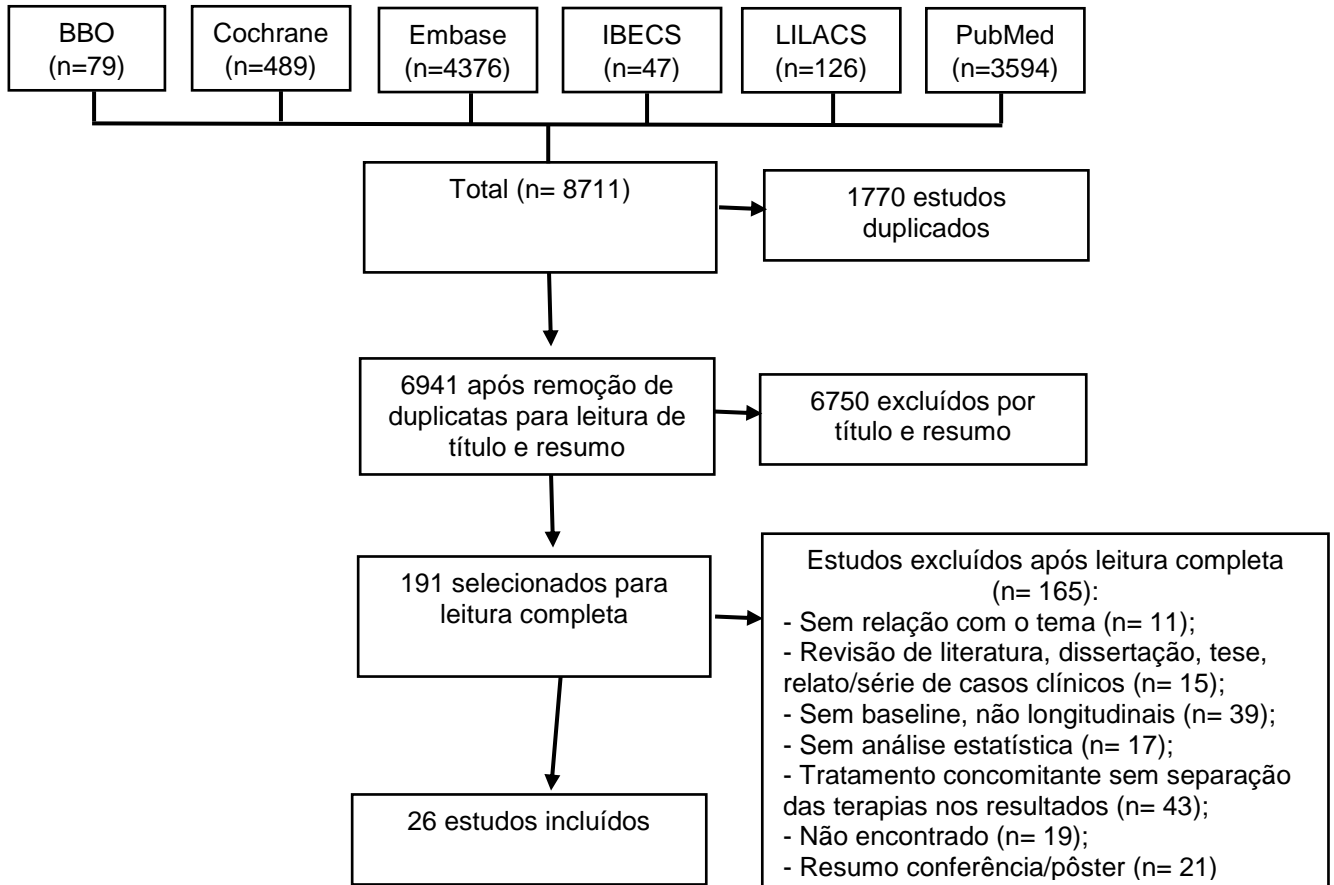


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Referência	Autor/ano	País	Terapia/dose (Gy)	Paciente (n)	Idade (anos)/média	Amostra	Microrganismo	Tempo Coleta	Metodologia
27	Kapoor et al., 2018	Índia	RT 60	30		saliva	<i>Streptococcus sobrinus</i>	antes e 6 semanas após início da RT	PCR real time
28	Arrifin et al., 2018	Reino Unido	RT	18 (início) 14 (final)	56,6 (32-77)	saliva	<i>C. albicans</i> , lactobacilos, <i>Streptococcus mutans</i> e Bifidobacteriaceae	antes, 6, 12 e 24 semanas após RT	cultura
38	Palmieri et al., 2018	Brasil	RT + QT 60	20	54,4 (39-72)	enxague oral	Herpes vírus	antes, no último dia e 30 dias após RT	PCR
11	Raj et al., 2017	Índia	RT + QT 66	42	53 (23-75)	garganta	espécies de <i>Candida</i>	antes, durante e após RT (8 semanas)	cultura
43	Singh et al., 2017	Índia	RT + QT	50	51 (23-65)	garganta	espécies de <i>Candida</i>	antes, durante e 4 semanas após	cultura
29	Shrestha et al., 2014	Índia	RT 60	30 23h e 7m	h: 77 m: 24	enxague oral	espécies de <i>Candida</i>	antes e após RT (6 semanas)	cultura
42	Kurnatowski et al., 2014	Polônia	RT	44 (início) 10 (final)	63,1 (45-83)	enxague oral e garganta	espécies de <i>Candida</i>	antes, durante e 6 semanas após	cultura
26	Hu et al., 2013 A	China	RT 60	8	45	placa	diversos	antes e durante RT	pirosequenciamento
12	Hu et al., 2013 B	China	RT 60	8	26-70	placa	diversos	antes e durante RT	pirosequenciamento
39	Suryaw	Índia	RT	170	59,12	enxague oral	espécies de	antes, durante	cultura

	anshi et al., 2012				(30-76)		Candida	e 15 dias após RT	
36	Lanzós et al., 2011	Espanha	RT 50-80	36	24-75	dorso da língua, swab da mucosa bucal, amostra subgengival	diversos	antes, 14 e 28 dias após baseline	cultura
37	Gaetti-Jardim et al., 2011	Brasil	RT 62,33 (43,20-70,20)	50	59,5 (16-80)	Saliva, mucosa e placa subgengival	Leveduras, Pseudomonas e bactérias entéricas	antes, durante e 30 dias após RT	cultura e PCR
32	Rashad et al., 2009	Egito	RT + QT 60-66	40	48,2	Swab oral e orofaríngeo	Candida e microrganismos aeróbicos	antes e após RT	cultura
33	Meca et al., 2009	Brasil	RT 50,4-70,2	60 (início) 39 (final)	49,75 (18-63)	saliva	<i>Streptococcus mutans</i>	antes, imediatamente após, 30, 60, 90 dias e 6 meses após RT	cultura e PCR real time
40	Azizi et al., 2009	Irã	RT 60-66	20	59,4	swab dorso língua	espécies de Candida	antes e até 4 semanas após RT	cultura
47	Bonan et al., 2007	Brasil	RT 70,7 (60-82,6)	20	59,6	saliva	espécies de Candida	antes, durante e após RT	cultura
41	Al-Nawas et al., 2006	Alemanha	RT 52,9 ± 15,76	22	47,9	saliva e bolsa periodontal	periodontais, estreptococos e lactobacilos	antes, após 3, 6 e 12 meses do início da RT	sonda DNA e cultura
44	Meng et al., 2005	China	RT 68-76	10	41 (20-67)	placa	<i>Streptococcus mutans</i>	antes, imediatamente após, 3 e 6 meses após RT	cultura e genotipagem
46	Muthu	Malásia	RT	20	22-52	swab faringe	diversos	antes, final e 1	cultura

	et al., 2004		50-70					mês após RT	
35	Grötz et al., 2003	Alemanha	RT 53±16	32 (início) 20 (após 12 meses)		enxague oral	candida	antes, após 3, 6, 9 e 12 meses da RT	cultura
25	Tong et al., 2003	China	RT mínimo 70	12	45,3 (25-68)	enxague oral	estreptococos	antes, imediatamente após e 1 mês após RT	cultura e sequenciamento 16 S rDNA
45	Epstein et al., 1998	Canadá	RT 49,44 (35-60)	22	51,77 (28-76)	saliva	<i>Streptococcus mutans</i> , espécies de lactobacilos e Candida	antes, durante e até 4 semanas após RT	cultura
30	Joyston -Bechal et al., 1992	Reino Unido	RT Mínimo 55	43 25 (completara m)	55,6 (16-84)	saliva	<i>Streptococcus mutans</i> e lactobacilos	antes, durante e após RT (até 6,8,10,12,26,4 0 e 52 após início da RT)	cultura
24	Rossie et al., 1987	Estados Unidos	RT 49,78	27 15 após RT		enxague oral	<i>Candida albicans</i>	antes e durante RT. 1 mês após RT (n=15)	cultura
34	Brown et al., 1978	Estados Unidos	RT mínimo 50	42 (início) 36 (final)		saliva, swab da mucosa ligual, placa e fluido do sulco gingival	diversos	antes, durante e intervalos de 3 meses após RT no 1º ano e intervalos de 6 meses a partir de então	cultura
31	Brown et al., 1975	Estados Unidos	RT 50	30	50,5 (17-76)	saliva, placa, fluido do sulco gingival e swab da língua	diversos	antes, durante e intervalos de 3 meses após RT no 1º ano e intervalos de 6 meses a partir de então	cultura

RT=radioterapia; QT= quimioterapia; h= homem; m= mulher

APÊNDICE A – Estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas

PubMed/MEDLINE – Busca: 30/11/2018 Total de artigos: 3594

((((((((((((((((((((((lactobacillales[MeSH Terms]) OR lactobacilli) OR lactobacillus) OR streptococci) OR streptococcus) OR microb*) OR microbiota) OR microbiota[MeSH Terms]) OR microbiome) OR pathogens) OR microflora) OR flora) OR bacteria*) OR microorganism*) OR candida*) OR candida[MeSH Terms]) OR yeast*) OR yeasts[MeSH Terms])) AND (((radiotherapy[MeSH Terms]) OR radiat*) OR irradiat*) OR radiot*) AND (((((((((((((((((((oral) OR cavity, oral[MeSH Terms]) OR plaque) OR dental plaque[MeSH Terms]) OR subgingival) OR supragingival) OR saliva) OR saliva[MeSH Terms]) OR mouth) OR mouth[MeSH Terms]) OR biofilm*) OR biofilms[MeSH Terms]) OR tongue) OR tongue[MeSH Terms]))

Embase – Busca: 23/11/2018 Total de artigos: 4376

Lactobacillales OR lactobacillus OR lactobacilli OR streptococcus OR streptococci OR microbiota OR microbiome OR pathogens OR microflora OR flora OR bacteria OR bacterium OR microorganism OR microorganisms OR cândida OR yeast OR yeasts AND radiotherapy OR radiot* OR radiat* OR irradiat* AND oral OR plaque OR subgingival OR supragingival OR saliva OR mouth OR biofilm OR biofilms OR tongue

Cochrane – Busca: 13/11/2018 Total de artigos: 489

lactobacillales OR lactobacillus (MeSH) OR lactobacillus OR lactobacilli OR streptococcus (MeSH) OR streptococcus OR streptococci OR microb* OR microbiota (MeSH) OR microbiota OR microbiome OR pathogens OR microflora OR flora OR bacteria* (MeSH) OR bacteria OR bactéria* OR microorganism OR microorganisms OR microorganism* OR cândida (MeSH) OR cândida OR candida* OR yeasts (MeSH) OR yeasts OR yeast OR yeast* AND radiotherapy (MeSH) OR radiot* OR radiat* OR irradiat* AND oral OR plaque OR dental plaque (MeSH) OR subgingival OR supragingival OR saliva (MeSH) OR saliva OR mouth (MeSH) OR mouth OR biofilm* OR biofilms (MeSH) OR tongue OR tongue (MeSH)

BBO Odontologia – Busca: 13/11/2018 Total de artigos: 79

IBECS – Busca: 13/11/2018 Total de artigos: 47

LILACS – Busca: 13/11/2018 Total de artigos: 126

lactobacillales OR lactobacillus OR lactobacilli OR streptococcus OR streptococci OR microbiota OR microb\$ OR microbiome OR microflora OR pathogens OR flora OR bactéria\$ OR microrganismo\$ OR cândida\$ OR yeast\$)) AND (tw:(radiot\$ OR radiat\$ OR irradiat\$)) AND (tw:(oral OR cavity OR plaque OR subgingival OR supragingival OR saliva OR mouth OR biofilm\$ OR tongue))

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioterapia na região de cabeça e pescoço é uma das terapias utilizadas para o tratamento de neoplasias nesta região. Entretanto, apesar do seu efeito terapêutico, apresenta uma série de efeitos adversos na cavidade oral, como hipossalivação, mucosite e cárie de radiação, dentre outros. O dano às glândulas salivares ocasionado pelo tratamento radioterápico, com consequente redução do fluxo salivar, alterações na composição e pH da saliva, leva a modificações no ambiente e na microbiota bucal. Tais alterações na microbiota apresentam um importante papel no desenvolvimento de efeitos adversos da terapia antineoplásica, que impactam significativamente na qualidade de vida dos pacientes a ela submetidos.

A partir desta revisão sistemática observou-se que ocorrem variações temporais na abundância relativa das comunidades microbianas e correlação negativa entre o número de unidades taxonômicas operacionais e a dose de radiação. Há aumento de alguns microrganismos como *C. albicans*, *Lactobacillus* e *Streptococcus mutans* durante e após a radioterapia em pacientes adultos submetidos ao tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V.L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, no1, p. 186-191, 2005.
- ALVA SÁNCHEZ, M. S. **Estudo de parâmetros dosimétricos e dosimetria *in vivo* em radioterapia**. 2007. 60 f. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada à Medicina e Biologia)- Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto.
- ARISAWA, E. A. L. et al. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à químio e à radioterapia. **Rev. Biociên.**, Taubaté, v. 11, no. 1–2, p. 55–61, jan./jun. 2005.
- CASATI, M. F. M. et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.41, no 4, p. 186-191, 2012.
- CHABNER, B. A.; CALABRESI, P. Em As Bases Farmacológicas da Terapêutica; Goodman. Graw Hill, Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949.
- COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **N Engl J Med.**, v.354, p. 1813–1826, 2006.
- COSTA, M.A. Radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) – ilustração da técnica, suas indicações e vantagens. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial**, v.47, nº2, p. 95-9, jun. 2009.
- CSORDAS, L. K. et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**. V. 166, p. 410–420, 2014.
- CUNHA, J. S. **Cálculo de dose na irradiação de corpo inteiro utilizando simuladores antropomórficos híbridos UF e o código MCNPX**. 2016. 112 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.
- CURRA, M. **Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos**. 2016. 53 f. Tese (Doutorado em Patologia Bucal)-Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- DAMM, D. D. et al. Dentinal candidiasis in cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 65, no. 1, p. 56-60, Jan. 1988.
- DEL NERO, R. A. et al. **Transformação dos conhecimentos sobre a radiação ionizante para usuários da radioterapia do Hospital das Clínicas de Botucatu**.

In: CONGRESSO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA DA UNESP, 2015, Botucatu. Diálogos da extensão: do saber acadêmico à prática social. [S.l.]:UNESP, 2015.

EPSTEIN, J. B. et al. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene1 toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. **Oral Oncology**, v.35, p. 132-137, 1999.

FEJERSKOV, O; KIDD, E. **Cárie Dentária: a Doença e seu Tratamento Clínico**. 2. Ed. São Paulo: Santos, 2011. 616 p.

FRYDRYCH, A. M. et al. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. **Australian Dental Journal**, v. 47, no.3, p. 249-253, 2002.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v.79 no.2, p.239-247, Mar./Apr. 2013.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. 2018 Disponível em:< http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-bar?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0> Acesso em: 06 dez. 2018.

GRATWOHL, A. et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. **Haematologica**, v.98, no.8, p.1282–1290, 2013.

GRATWOHL, A. et al. One million haemopoietic stem- cell transplants: a retrospective observational study. **Lancet Haematology**.p.e91–100, 2015.

HONG, T.; RITTER, M.; HARARI, P. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. **British Journal of Cancer**, v.92, p. 1819-1824, 2005.

HU, Y. J. et al. Characterization of oral bacterial diversity of irradiated patients by high-throughput sequencing. **Int J Oral Sci**, v.5, p.21–25, 2013 A.

HU, Y. J. et al. Exploring the Dynamic Core Microbiome of Plaque Microbiota during Head-and-Neck Radiotherapy Using Pyrosequencing. **PLoS ONE**, v. 8, no. 2, p. 1–7, 2013 B.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: < <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> Acesso em 05 dez. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia> Acesso em: 30 nov. 2018.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. DA S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, v. 72, no. 5, p. 30180–112, set./out. 2006.

JORGE, A. O. C. Ecologia bucal. In: _____. **Microbiologia bucal**. 2. ed. São Paulo: Liv. Santos, 1998. Cap.1, p.1-20.

KREUGER, M. R. O. et al. Complicações orais em pacientes em tratamento quimioterápico na UNACON, no município de Itajaí/SC. **Rev. Faculdade. Odontol. Lins.**, Taubaté, v. 21, no. 1, p. 39–47, 2009.

KWON, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. **OncoTargets and Therapy**, v. 9, p. 2007- 2016, 2016.

LIU, Y. et al. Association of ABCC2 224C.T Polymorphism with High-Dose Methotrexate Plasma Concentrations and Toxicities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Plosone**, v.9, no.1, p. e82681-7, 2014.

MAIA, W. O. **Mucosite e complicações orais em pacientes sob tratamento quimioterápico e radioterápico**. 2010. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MATHEWS, J.; PATEL M. Bacterial endotoxins and microorganisms in the oral cavities of patients on cancer therapy. **Microbial Pathogenesis**, v. 123, p. 190–195, 2018.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Informe ATS: avaliação de tecnologia em saúde/ Agência Nacional de Saúde Suplementar**. -- Ano 1 (jun. 2008) --. -- Dados eletrônicos. - Rio de Janeiro: ANS, 2008.

MUNSON, M. A. et al. Molecular Analysis of the Microflora Associated with Dental Caries. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, no. 7, p. 3023-3029, Jul. 2004.

NIEDERWIESER, D. et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. **Bone Marrow Transplant**. 2016; v.51, nº.6, p.778-785.

RAJ, S. et al. A study of changes in the oral fungal flora of patients on radiotherapy for head and neck malignancies and their correlation with funguria and fungemia. **Indian Journal of Cancer**, v. 54, no. 1, Jan.-March 2017.

RIUL, S.; AGUILLAR, O. M. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. **Rev. Min. Enf.**, v. 3, p. 60-7, jan./dez., 1999.

ROSSIE, K. M. et al. Influence of radiation therapy on oral *Candida albicans* colonization: A quantitative assessment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.64, no. 6, p. 698-701, 1987.

SAWADA, N. O.; DIAS, A. M.; ZAGO, M. M. F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 52, no. 4, p. 323–329, 2006.

SCHEIN, C. F. et al. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disc. Scientia.**, Santa Maria, v. 7, no. 1, p. 101–107, 2006.

Shrestha, M. et al. An Assessment of Candidal Colonization and Species Differentiation in Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiation. **J Nepal Health Res Council.** v. 12, no. 28, p. 156-61, Sep./Dez., 2014.

SIQUEIRA, J. F.; FOUAD, A. F.; RÔÇAS, I. N. Pyrosequencing as a tool for better understanding of human microbiomes. **J. Oral Microbiol.**, v. 2012, no. 4, p. 1–15, 2012.

SIXOU, J. L.; DE MEDEIROS-BATISTA, O.; BONNAURE-MALLET, M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, v. 32, no. 5, p. 306–310, 1996.

SOUSA, F. R. N. Influência da radioterapia para tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço sobre a ocorrência de microrganismos bucais. 2010. 85 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia)- Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba, Araçatuba.

SPOLIDORIO, D. M. P. et al. Quantitative evaluation of *Streptococcus mutans* and *Candida* sp and salivary factors in the oral cavity of patients submitted to radiotherapy. **Pesqui Odontol Bras.**, v. 15, no. 4, p. 354-358, out./dez. 2001.

SROUSSI, H.Y. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer Medicine**, v. 6, no. 12, p. 2918–2931, 2017.

STRINGER, A. M.; LOGAN, R. M. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 44, no. 2, p. 81–87, 2015.

SURESH, A. V. et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradio-therapy [rsm-hn]. **J Cancer Res Ther.** v.6, no.4, p. 448-451, 2010.

TOLJANIC, J. A.; SAUNDERS, V.W. Radiation therapy and management of the irradiated patient. **J Prosthet Dent**, v.52, p. 852-858, 1984.

- TONG, H. C.; GAO, X. J.; DONG, X. Z. Non-Mutans Streptococci in Patients Receiving Radiotherapy in the Head and Neck Area. **Caries Res.**, Basel, v. 100081, no. 22, p. 261–266, 2003.
- XU, Y. et al. Changes of saliva microbiota in nasopharyngeal carcinoma patients under chemoradiation therapy. **Arch Oral Biol.** v.59, p. 175–186, 2004.
- TULSYAN, S. et al. Significant role of CYP450 genetic variants in cyclophosphamide based breast cancer treatment outcomes: a multi-analytical strategy. **Clinica Chimica Acta.**, v.434, p.21–28, 2014.
- VASCONCELOS, R. M. et al. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis. **J. Dent. Res.**, v..95, no. 7, 2016.
- VAN DEN STEEN, D.; HULSTAERT, F.; CAMBERLIN, C. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).
- VIEIRA, A. C. F.; LOPES, F. F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 5, no. 3, p. 268–274, 2006.
- VOLPATO, L. E. R. et al. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, v. 73, no. 4, p. 562–568, 2007.
- WHITMAYER, C. C. Radiotherapy for head and neck neoplasm. **Gen Dent**, v. 45, n. 4, p. 363-370, Jul./Aug. 1997.